

Non - Progresif Kronik Böbrek Yetmezliği olan Alkaptonürili Hasta: Olgu Sunumu

Alkaptonuria Patient with Non - Progressive Chronic Kidney Disease: A Case Report

Dr. Aysun Yakut/Haydarpaşa Numunesi EAH İç Hastalıkları Kliniği
Dr. Mehmet Dikeç /Haydarpaşa Numune E.A.H. , İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği
Dr. Murat Tuğcu /Haydarpaşa Numune E.A.H. , İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği
Dr. Murat Gücün /Haydarpaşa Numune E.A.H. , İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği
Dr. Mustafa Canbakan / Haydarpaşa Numune E.A.H. , İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği
Dr. Gülizar Şahin / Haydarpaşa Numune E.A.H. , İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği
Dr. Gülbüz Sezgin / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D.
Dr. Süheyla Apaydın / Haydarpaşa Numune E.A.H. , İç Hastalıkları ve Nefroloji Kliniği

İletişim adresi: Dr. Gülbüz Sezgin, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D.
E-mail :gulbuzsezgin@gmail.com, Tel;4440620

ÖZET

Alkaptonüri, otozomal resesif geçişli, 1902 yılında Garrod tarafından tanımlanmış, ilk doğumsal metabolik hastalıktır (1). Oldukça nadirdir, ancak Slovakya ve Dominik Cumhuriyeti gibi ülkelerde daha sık görülür. 3q kromozomunda kodlanmış, tirozin metabolizmasında rol alan Homogentisik Asit Oksidaz (HGO) geninde mutasyon 1996 yılında tanımlanmış ve şimdiye kadar 40'ın üzerinde mutasyon tespit edilmiştir (2). HGO enzim yetersizliğine bağlı olarak idrarla atılamayan Homogentisik Asit (HGA) ve metabolitlerinin kollajenden zengin bağ dokusunda birikmesi ile hastalık belirti verir (3). Bu oksidasyon ve pigment oluşumu geri dönüşümsüzdür (4). Bu özelliklere rağmen, beklenen yaşam süresi sağlıklı bireyler kadardır. Tüm vücutta, yaygın, bağ dokusunda koyu renkli pigment birikmesiyle "okronozis" oluşur. Olgu sunumunda; 2002 yılından beri takip ettiğimiz alkaptonürisi olan kronik böbrek yetmezliği (KBY), ileri derece demansı, idrar inkontinansı, yaygın kemik ağrıları ve osteoporozu olan 47 yaşında erkek hasta sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: alkaptonüri, non-progresif böbrek yetmezliği, okronozis, otozomal resesif

ABSTRACT

Alkaptonuria, described by Garrothin 1902, is one of the first congenital disorder. It has an autosomal recessive inheritance pattern. It is a very rare disease, but is seen more often in Slovakia and Dominican Republic. The human gene for the disease is coded on chromosome 3q. Mutation in the homogentisic acid oxidase which has a role in tyrosine metabolism has been described in 1996 and up to now, 40 mutations have been described in this gene. Homogentisic acid and oxydase (HGO) enzyme deficiency causes the accumulation of homogentisic acid and its metabolites in the blood and precipitations in all the connective tissues of the body. Oxidation and pigment formation process is irreversible. Though life expectancy is similar with healthy individuals. The accumulation and diffuse staining with this brownish black pigment of the all connective tissue of the body and skin, is called ochronosis.

Here in, we present a 49y/o male patient who has been under own care since 2012, with ochronosis and its clinical course and complications as chronic renal failure, demantia, urinary incontinence and osteoporosis.

Keywords: alkaptonuria, non-progressive renal failure, ochronosis, autosomal recessive

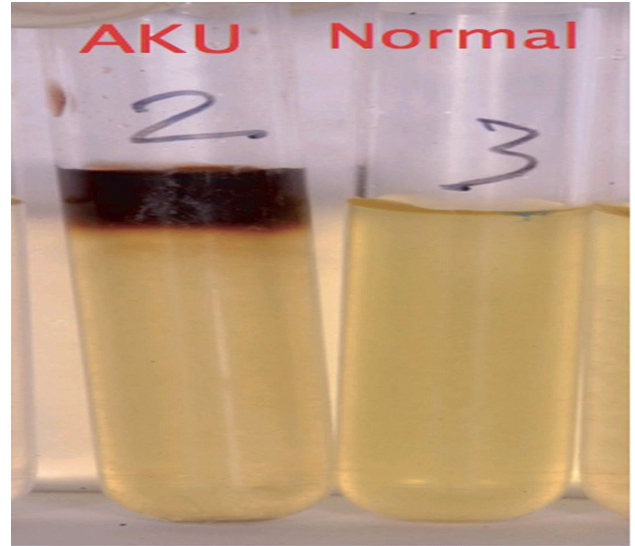
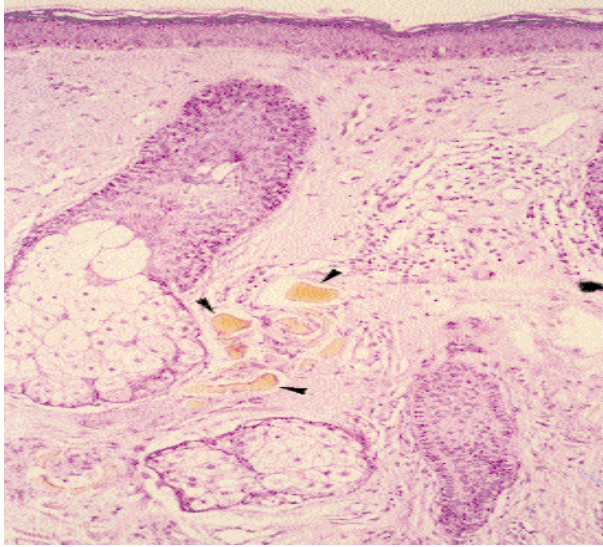
GİRİŞ

Alkaptonüri genellikle doğumda aileler tarafından idrarın koyu renk alması ile fark edilir. Alkaptonüri; özellikle akraba evliliği olanlarda sık görülür, tirozin aminoasitinin yıkılımı esnasında HGO enziminin yokluğu ya da non-fonksiyonel olmasına bağlı olarak HGA'nin birikimine bağlı oluşan doğumsal metabolik hastalıktır. Alkaptonüri multisistemik bir hastalıktır, endojen (alkaptonüri) veya ekzojen (oral anti-malaryal ilaç veya topikal hidrokinon, pikrik asit, rezorsinol, karbolik asit kullanımına bağlı pigmentasyon) olabilir(1,6). Alkaptonüri, özellikle bağ dokusunda HGA'nin birikmesi ile grimsi mavi pigmentasyona neden olur(6). En önemli morbidite nedenleri, 4.-6. dekadlarda görülen okronotikartropati ve kardiovasküler tutulumdur(14). Hastaların yaşam sürelerini etkilemez(10). Erişkin dönemde okronozis tanısı alan bir erkek hasta çok nadir görülmesi nedeni ile sunulmuş ve ilgili güncel kaynaklar gözden geçirilmiştir.

OLGU

47 yaşında, erkek hasta 2002 yılında polikliniğe bulantı, kusma ve idrar renginde koyulaşma şikayetleri ile başvurdu. Hastanın öyküsünde anne-babası akraba, bebekliğinde; ara bezi boyanması yokmuş, fakat çocukluğundan beri giysilerinde grimsi-mavimsi renk değişikliği varmış.

Fizik muayenesinde; diz ekleminde krepitasyon, kulak heliksinde mavi pigmentasyonu olan hasta alkaptonüri ve KBY ön tanısı ile servise alındı. İdrarda HGA bakıldı. Hastanın idrarında HGA pozitif idi. Yapılan kan tetkiklerinde BUN:102 mg/dL (N<23), kreatinin: 3.5 mg/dL(N:0.7-1.25) 24 saatlik böbrek klirensi:30, proteinüri:0.3 gr/gün, kan gazında pH:7.35 (N:7.35-7.45), pO₂:98 mmHg (N:80-100), pCO₂:35 mmHg (N:35-45), sO₂:99 (95-100), HCO₃: 24 mmol/L, laktik asid:1.5 olup yapılan üriner ultrasonunda böbrek boyutları küçük saptandı. Kulak heliksindeki pigmente alandan alınan punch biyopsisinde üst dermiste kahverengi amorf madde birikimi ve kollajende yer yer şişme ve parçalanma görüldü. Göz muayenesinde "Osler bulgusu" tespit edildi. OR kaltım gösteren alkaptonüri hastanın aile taraması yapıldı. 10 kardeşi olan hastanın 4 erkek kardeşi ve bir erkek çocuğunda idrara NaOH damlatılarak HGA miktarına bakıldı. Bir kardeşte alkaptonüri pozitif tespit edildi ve bu hastanın da inspeksiyonunda kulak heliksinde mavi pigmentasyon gösteren okronozis tespit edildi. Hastanın kardeşine 1gr/gün C vitamini alması önerildikten sonra poliklinik kontrolü istendi. KBY tespit edilen hastaya böbrek biyopsisi yapılması önerildi fakat böbrek boyutları ileri derecede küçük olması üzerine biyopsi yapılmadı. Hastanın genel durumunun düzelmesi üzerine poliklinikten kontrolleri yapılmak üzere taburcu edildi.



Şekil 1. Solda hastanın kulak derisinden alınan punch biyopsi; dermiste kahverengi amorf madde birikimi ve kollajende yer yer şişme ve parçalanma izlenmektedir. Sağda hastanın idrarında HGA'nin oluşturduğu siyah renk görülmektedir.



Şekil 2. Solda hastanın iki taraflı diz grafisi, osteofitik, dejeneratif değişiklikler sağda dişte HGA birikimine bağlı okronozis görülmektedir..

11 yıl aralıklı kontrolleri yapılan hasta 09/10/2012 tarihinde genel durum bozukluğu ile acile başvurdu. Hasta servise interne edildi. Yapılan kan tetkiklerinde BUN:104 mg/dL, kreatinin:4.01 mg/dL, CRP:1.5mg/dL (N:0-0.8), ALT: 60 U/L (N<42), AST:31 U/L, albümin:1.7 gr/dL (N:3-4.5), ALP:223 U/L (N<150), LDH: 613u/L (N:125-220),amilaz: 203 (N<125),Hemogramında; Hgb:8,62gr/dL, WBC: 19.8 mm³, Trombosit:448.000 idi. Kan kültüründe üreme saptanmadı, idrar kültüründe C.albicans üredi-gram boyamada bol PNL, maya, hifa vardı. Yatışının 7. gününde CRP ve ateş yükselişi saptandı. Kan ve idrar kültürleri gönderilerek Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenen hastaya profilaktik Tazosillin-sulbactam 3x 2,25gr/gün ve flucanazole 100mg/gün başlandı. başlandı. Sağ üst kadranda ağrı tarifleyen hastaya ağızdan alım durdurulup, acil cerrahi konsültasyonu istendi. Hastanın acil ultrasonunda safra içerisinde kolesterol kristalleri ve multipl kalküller, kesenin posteriorunda perforasyon? tespit edildi.

Hastaya acil batın tomografisi çekildi ve perforasyon saptandı. Hastanın genel durumunun bozuk olması üzerine perkütan safra drenajı yapıldı. 5.gün renal doz piperacillin-tazobactam tedavisi tamamlanıp, CRP değerinin düşmesi ve şikayetlerinin gerilemesi üzerine poliklinikten kontrolleri yapılmak üzere taburcu edildi. Hastanın yaşamının son 1 ayında servise iki kez yatışı oldu. Her iki durumda da hastada yaygın kemik ağrıları, idrar kaçırma, idrarda dirençli C.albicans üremesi vardı. Hastanın 11 yıllık takipleri sonucunda progresif demans gelişti, idrar kaçırma, yaygın kemik ağrıları, osteoporoz ve bakıma bağımlı oldu. Hastaya diyaliz programı uygulanmadı ve böbrek fonksiyonları non-progresif olarak ilerledi. Hasta, enfeksiyon ve sepsis nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

Alkaptonüri genellikle ailelerin bebek bezini siyah-mavi olması farkedilmesi üzerine hekime başvurması ile klinik bulgu verir. Bu pigmentasyon sadece idrar rendinde değil birçok dokuya birikmesi ile sonuçlanır. HGA'nın özellikle bağ dokusunda birikmesi eklem, deri, göz, kardiyovasküler, genitoüriner, solunum ve nadir olarak da santral sinir sistemi, diş ve endokrin sistem tutulumlarına neden olabilir(6). Hastalığın ilk bulgularından biri genellikle 4. dekatta ortaya çıkan kulak kıkırdağında mavi diskolorasyondur. Diskolorasyon özellikle güneş gören alanlarda, ekrin bez yoğunluğunun fazla olduğu koltuk altı, el ayası ve ayak tabanlarında, genital bölgede, kıkırdakta, özellikle kulak ve burunda tanımlanmıştır. Laringeal, trakeal ve bronşiyal kıkırdaklardaki yoğun birikim yutma güçlüğü ve ses kısıklığına yol açabilir(6). Olgumuzda da kulak sayvanı ve sklerada pigment birikimi saptandı. Homogentisik asit birikimi parenkimal organlarda da probleme neden olabilir ve pigmente böbrek, mesane ve prostat taşı sıklıkla cerrahi girişim gerektirebilir. Bu hastalarda ciddi morbidite nedeni özellikle 4.-6. dekada okronotik artropati ve kardiyovasküler tutulumdur. Kalp kapaklarında kalsifikasyon, valvüler yetmezlik veya stenoza yol açarak replasman gerektirebilir(7). Ancak olgumuzda kardiyovasküler tutulum düşündüren bir bulgu saptanmadı.

Tanı genellikle klinik bulgular ve aile öyküsüne dayanır. İdrar ve serum HGA seviyeleri spektrofotometre ile ölçülebilir(8). Tedavi seçenekleri genelde komplikasyonları önlemeye yöneliktir. HGA yıkımını önlemek için kullanılan yüksek doz C vitaminin primer defekti geri çevirmede etkili olmadığı, diyet tedavisi ile tirozin degradasyon kaskadında fenilalanin ve tirozin kısıtlanmasının uygulamada pratikliği ve yararı net değildir (10). Nitizionun alkoptürinili hastaların

idrara HGA seviyelerini azalttığı bildirilmiştir. "HGA oksidaz" enzimini rekombinan teknoloji ile yerine koyma gelecek için ümit veren bir tedavi seçeneği olabilir (5,6,8,9).

Sonuç olarak, alkaptonüri multisistemik bir hastalıktır ve en belirgin klinik bulgularından biri böbrek parankiminde okronozis oluşmasıdır. Bu olguda böbrek fonksiyonları progresif bozulmayan ve diyaliz gerekmesizin kontrollerle böbrek tutulumlu alkaptonüri hasta takip edilmiştir. Okronozise bağlı KBY gelişen bu olguda böbrek yetmezliğinin progresif seyretmediği ve diğer organ tutulumlarının mortaliteden sorumlu ve hastanın kaybedilmesinde enfeksiyonun olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Garrod AE. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902 (classical article) Yale J Biol Med 2002;75:221-231.
2. Granadino B, Beltran-Valero de Benabe D, Fernandez-Canon JM et Al. The human homogentisate 1,2 dioxygenase gene. Genomics. 1997; 43:115-122. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1997.4805> PMID:9244427
3. Micali G, Stefano AG, Nasca MR, Musumeci ML. A 46 year history of diffuse brownish black pigmentation. Endogenous ochronosis (alkaptonuria). Arch Dermatol 1998; 134: 98, 100-101. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.134.1.97-a>
4. Janocha S, Wolz W, Srsen S, et al. The human gene for alkaptonuria (AKU) maps to chromosome 3q. Genomics. 1994; 19: 5-8. <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1994.1003> PMID:13488201
5. Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. Rheumatol Int 2005; 25: 81-85.
6. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, achronosis and achronotic arthropathy: a review of world literature (1584-1962). Am J Med 1963;34: 813-838.
7. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey Md, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 2002; 347:2111-2121.
8. Goldsmith LA. Cutaneous changes in errors of amino acid metabolism: alkaptonuria, In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in General Medicine 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1993. P. 1841-5.
9. Anikster Y, Nyhan WL, Gahl WA. NTBC and alkaptonuria. Am J Hum Genet 1998;63: 920-921.
10. La Du BN. Alkaptonuria. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D, Volgelstein B, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.2019-2023.
11. Van offel JF, De Clerck LS, Francx LM, Stevens WJ. The clinical manifestations of ochronosis: a review. Acta Clin Belg 1995; 50: 358-362.
12. Anikster Y, Nyhan WL, Gahl WA: NTBC and alkaptonuria. Am J Hum Genet 1998; 63: 920-921.
13. Gutzmer R, et al: Alkaptonuric ochronosis. J Am Dermatol 1997; 37: 305-307.
14. Gaines JJ, Pai Gm: Cardiovascular ochronosis. Arch Pathol Lab. Med 1987; 111: 991-994.